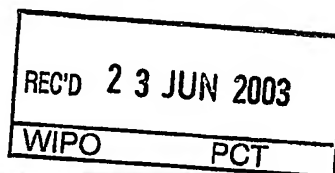


RE P U B L I Q U E F R A N C A I S E  
Rec'd PCT/PTO 20 SEP 2004

PCT/FR 03 / 00948

**INPI**  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

10/509388



#12

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 AVR. 2003

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*01

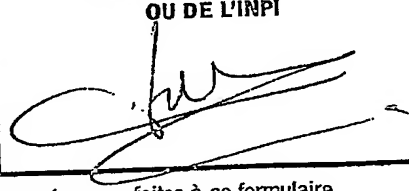
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

**Important** Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>REMISE DES PIÈCES</b><br>DATE <b>26 MARS 2002</b><br>LIEU <b>33 INPI BORDEAUX</b><br>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0203729</b><br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>26 MARS 2002</b> |  | <b>5 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br><br>AQUINOV<br>12 RUE Condorcet<br>33150 CENON   |  |
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> AG INNOV.01  |  |  |  |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie   |  |  |  |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>   |  | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |  |
| Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>   |  |  |  |
| Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____   |  |  |  |
| ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____  |  |  |  |
| Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____   |  |  |  |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>   |  |  |  |
| COMPOSITION TOPIQUE A BASE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES ERYTHEMES  |  |  |  |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>  |  | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |  |
| <b>5 DEMANDEUR</b>  |  | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»  |  |
| Nom ou dénomination sociale   |  | AG INNOVATIONS PHARMA  |  |
| Prénoms   |  |  |  |
| Forme juridique   |  | Société par Actions Simplifiée   |  |
| N° SIREN  |  | 4 . 3 . 8 . 1 . 1 . 3 . 3 . 2 . 6  |  |
| Code APE-NAF  |  |  |  |
| Adresse   |  | 7 rue Edouard Bardinet   |  |
| Rue   |  |  |  |
| Code postal et ville  |  | 33560   Sainte Eulalie   |  |
| Pays  |  | FRANCE   |  |
| Nationalité   |  | FRANCAISE  |  |
| N° de téléphone (facultatif)  |  |  |  |
| N° de télécopie (facultatif)  |  |  |  |
| Adresse électronique (facultatif)   |  |  |  |

|   |                      |   |       |
|---|----------------------|---|-------|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>26 MARS 2002</b><br>LIEU <b>33 INPI BORDEAUX</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0203729</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI |                      | Réservé à l'INPI  |       |
| <b>Vos références pour ce dossier :</b><br><i>(facultatif)</i>  |                      | AG INNOV.01   |       |
| <b>6 MANDATAIRE</b>   |                      |   |       |
| Nom   |                      | POUCHUCQ  |       |
| Prénom  |                      | Bernard   |       |
| Cabinet ou Société  |                      | AQUINOV   |       |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel   |                      | ---   |       |
| Adresse   | Rue                  | 12 rue Condorcet  |       |
|   | Code postal et ville | 33150   | CENON |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i>   |                      | 05.57.54.47.15  |       |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i>   |                      | 05.56.32.83.10  |       |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i>  |                      |   |       |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>  |                      |   |       |
| Les inventeurs sont les demandeurs  |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée  |       |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>   |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)  |       |
| Établissement immédiat ou établissement différé   |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |       |
| Paiement échelonné de la redevance  |                      | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non  |       |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i><br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i> |       |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |                      |   |       |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>B. POUCHUCQ<br>CPI 92-1204                                   |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b><br>  |       |

## COMPOSITION TOPIQUE A BASE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES ERYTHEMES

La présente invention concerne une composition topique à base de résines échangeuses d'ions comme la colestyramine, notamment pour le traitement des érythèmes fessiers en pédiatrie.

Les diarrhées aiguës qui affectent de nombreux enfants, plus particulièrement  
5 les enfants de moins de cinq ans, nécessitent souvent un traitement pour éviter des surinfections et pour soulager les enfants de la douleur et des démangeaisons engendrées.

En effet, les épisodes diarrhéiques aigus provoquent des troubles dermatologiques notamment des lésions cutanées difficiles à cicatriser.

10 Un des facteurs qui initie ce type de troubles dermatologiques est la défécation des sels biliaries qui sont ensuite au contact intime avec la peau.

Tout d'abord, ces sels biliaries qui sont des acides abaissent le pH cutané et induisent l'érythème.

Ensuite, ces sels biliaries ont des propriétés tensioactives, si bien que la couche  
15 de sébum qui est naturellement protectrice, est éliminée.

Afin de lutter contre ces affections, on peut agir :

1/ d'une part avec des traitements par voie orale, notamment la prise :

- d'antibiotiques,

- de ferments lactiques,

20 - d'opiacés, notamment le lopéramide,

- principes actifs à activité anti-sécrétoire, comme le produit commercial Tiorfan, et

- d'argiles, commercialisées sous les dénominations Smecta ou Actapulgite.2/  
d'autre part avec application d'une crème ou pommade, notamment :

5 - celles connues sous les dénominations commerciales Jonctum, Madécassol, Mytosil,

- celles incluant des dermocorticoïdes associés ou non à des antibiotiques.

De telles préparations sont dites à activité trophique ou protectrice.

10 Les résultats sont peu satisfaisants car la barrière occlusive créée peut participer à une surinfection de la plaie par apparition d'une flore bactérienne anaérobie.

De plus, ces préparations ne neutralisent pas l'acidité des sels biliaires.

Ces traitements connus ne donnent donc pas satisfaction.

Notamment la colestyramine est une résine basique synthétique échangeuse.

15 d'anions qui présente une forte affinité pour les sels biliaires et forment avec eux un complexe insoluble. On sait que 1 gramme de colestyramine peut absorber jusqu'à deux grammes de sels biliaires. C'est une poudre hygroscopique fine de couleur blanche, quasiment insoluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther. Dans une solution à 1 %, le pH est compris entre 4 et 6.

20 Un médicament dont la dénomination commerciale est le Questran, est indiqué pour le traitement des hypercholestérolémies.

Cette poudre permet d'absorber les sels biliaires présents dans le tractus gastro-intestinal. On peut ainsi prévenir la formation de calculs et diminuer les triglycérides circulants.

25 La présente invention concerne une composition incluant au moins une résine échangeuse d'ions, notamment la colestyramine ainsi qu'un régulateur de pH.

En effet, de façon tout à fait pertinente, le régulateur permet d'augmenter le pH pour permettre une absorption optimisée des sels biliaires par les résines échangeuses d'ions.

C'est ainsi qu'un pH compris entre 4 et 8, de préférence voisin de 6, est adapté.

- 5 La composition selon la présente invention est maintenant décrite à l'aide d'exemples particuliers non limitatifs.

Une composition de base selon la présente invention comprend les éléments suivants :

- 30 % en poids de colestyramine,
- 10 - 30 % en poids d'hydroxyde d'aluminium,
- 30 % en poids hydroxyde de magnésium, et
- 10 % d'eau

Cette composition conduit à une pâte épaisse.

Des essais sont conduits sur des sujets ayant comme affection une dermatite

- 15 secondaire :

- à une gastro-entérite infectieuse,
- au syndrome d'intestin grêle court, et
- à une entérocolite nécrotique néonatale.

La pâte épaisse à base de colestyramine est appliquée 4 fois par jour sur la zone

- 20 correspondant sensiblement à la zone couverte par une couche culotte.

L'observation médicale est conduite à chaque application.

On note une régression des lésions au bout de 2 à 7 jours.

Ainsi la composition permet un rééquilibrage physiologique local suite à l'apparition de la dermite irritative.

- 25 Les régulateurs de pH peuvent être choisis aussi parmi :

le phosphate monopotassique, le phosphate disodique, l'acétate de sodium, l'acétate d'ammonium, le citrate de sodium, l'acide citrique, le tétraborate de disodium, l'acide borique, les acides aminés comme la lysine, la leucine, l'alanine, le

parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium.

Plus généralement, on peut retenir les substances douées de propriétés tampon.

- 5 Des exemples de formulations galéniques sous forme de crèmes ou de talc sont indiquées ci-après.

1 / Crème avec des proportions variables de colestyramine :

10

| COMPOSANTS                            | FONCTION         | Quantité<br>% | Quantité<br>% | Quantité<br>% |
|---------------------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Colestyramine                         | Adsorbant        | 5,000         | 10,000        | 15,000        |
| Labrafil M1944CS                      | Phase huileuse   | 3,000         | 3,000         | 3,000         |
| Vaseline blanche                      | Phase huileuse   | 3,000         | 3,000         | 3,000         |
| Tefose 63                             | Tensioactif      | 10,000        | 10,000        | 10,000        |
| Buthylhydroxyanisol                   | Antioxydant      | 0,005         | 0,005         | 0,005         |
| Parahydroxybenzoate de méthyle        | Conservateur     | 0,100         | 0,100         | 0,100         |
| Parahydroxybenzoate de propyle        | Conservateur     | 0,050         | 0,050         | 0,050         |
| Parfum Chèvrefeuille                  | Parfum           | 0,500         | 0,500         | 0,500         |
| Eau ajustée au pH 9,0 avec NaOH<br>1N | Régulateur de pH | 78,345        | 73,345        | 68,345        |
| TOTAL                                 |                  | 100,000       | 100,000       | 100,000       |

Labrafil : nom commercial de macroglycérides oléiques

Tefose 63 : nom commercial de PEG-6-32 Stéarate et glycol stéarate.

2/ Crème avec 10 % de colestyramine et du dihydrogénophosphate de sodium :

| COMPOSANTS                     | FONCTION         | Quantité % |
|--------------------------------|------------------|------------|
| Colestyramine                  | Adsorbant        | 10,000     |
| Vaseline blanche               | Phase huileuse   | 3,000      |
| Labrafil® M1944CS              | Phase huileuse   | 3,000      |
| Tefose 63                      | Tensioactif      | 10,000     |
| Buthylhydroxyanisol            | Antioxydant      | 0,005      |
| Parahydroxybenzoate de méthyle | Conservateur     | 0,100      |
| Parahydroxybenzoate de propyle | Conservateur     | 0,050      |
| Parfum Chèvrefeuille           | Parfum           | 1,000      |
| Dihydrogénophosphate de sodium | Régulateur de pH | 1,000      |
| Eau                            | Phase aqueuse    | 71,845     |
| TOTAL                          |                  | 100,000    |

3/ Talc comprenant 10 % de colestyramine :

5

| COMPOSANTS                     | FONCTION         | Quantité % |
|--------------------------------|------------------|------------|
| Colestyramine                  | Adsorbant        | 10         |
| Dihydrogénophosphate de sodium | Régulateur de pH | 1          |
| Talc                           | Diluant          | 89         |
| TOTAL                          |                  | 100        |

On peut envisager différentes formes galéniques :

- crème,
- 10 - gels,
- lotions,
- aérosols,



- spray-aérosols

La composition peut aussi être envisagée en application directement sur des supports externes au contact direct des zones à traiter comme les couches culottes pour les nourrissons, enfants et personnes âgées.

## REVENDEICATIONS

1. Composition topique notamment pour le traitement des érythèmes, caractérisée en ce qu'elle inclut au moins un résine échangeuse d'ions et au moins une substance douée de propriétés tampon.
2. Composition topique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'une  
5 au moins des résines échangeuses d'ions est de la colestyramine.
3. Composition topique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la substance douée de propriété tampon est choisie parmi le phosphate monopotassique, le phosphate disodique, l'acétate de sodium, l'acétate d'ammonium, le citrate de sodium, l'acide citrique, le tétraborate de  
10 disodium, l'acide borique, les acides aminés comme la lysine, la leucine, l'alanine, le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium.
4. Composition topique selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce qu'elle comprend un régulateur de pH permettant de conférer à ladite  
15 composition un pH compris entre 4 et 8, pour permettre une absorption optimisée des sels biliaires par les résines échangeuses d'ions.
5. Composition topique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le régulateur de pH permet de conférer à ladite composition un pH voisin de 6.
- 20 6. Composition topique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous l'une des différentes formes galéniques, crème, gels, lotions, aérosols ou spray-aérosols.

7. Composition topique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est appliquée directement sur des supports externes au contact direct des zones à traiter.

DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.. / 1..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|  |                      |   |                |
|--|----------------------|---|----------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                      | AG INNOV.01   |                |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                      | 0203729   |                |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>COMPOSITION TOPIQUE A BASE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES ERYTHEMES  |                      |   |                |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>AG INNOVATIONS PHARMA<br>7 rue Edouard Bardinet<br>33560 SAINTE EULALIE   |                      |   |                |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |   |                |
| Nom  |                      | AUZERIE   |                |
| Prénoms  |                      | Jack  |                |
| Adresse  | Rue                  | 7 rue Edouard Bardinet  |                |
|  | Code postal et ville | 33560   | SAINTE-EULALIE |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |   |                |
| Nom  |                      |   |                |
| Prénoms  |                      |   |                |
| Adresse  | Rue                  |   |                |
|  | Code postal et ville |   |                |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |   |                |
| Nom  |                      |   |                |
| Prénoms  |                      |   |                |
| Adresse  | Rue                  |   |                |
|  | Code postal et ville |   |                |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |   |                |
| Nom  |                      |   |                |
| Prénoms  |                      |   |                |
| Adresse  | Rue                  |   |                |
|  | Code postal et ville |   |                |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |   |                |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>B. POUCHUCQ<br>CPI 92-1204   |                      |  |                |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**